

**PERFIL HEMATOLÓGICO, RENAL Y HEPÁTICO EN PACIENTES CON
LEPTOSPIROSIS**

Monografía

Investigador

Clara María Cruz Vasquez

Asesor

Margarita Arboleda Naranjo

Facultad de Medicina CES

Grupo de Investigación Medicina Tropical

Línea de investigación Leptospirosis

Medellín, 2011

TABLA DE CONTENIDO

1.0	Resumen	3
2.0	Introducción	4
1.1	Etiología	4
1.2	Epidemiología	6
1.3	Patogenia	6
1.4	Manifestaciones clínicas	7
2.4.1	Leptospirosis leve	8
2.4.2	Leptospirosis Grave	9
3.0	Diagnóstico de laboratorio	10
3.1	Diagnóstico específico de Leptospirosis	10
3.2	Diagnóstico complementario de leptospirosis	12
3.2.1	Reactantes de fase aguda	12
3.2.2	Pruebas hematológicas	18
3.2.3	Pruebas de función renal	26
3.2.4	Pruebas de función hepática	29
3.3	Alteraciones generales de laboratorio en Leptospirosis	30
4.0	Tratamiento y Profilaxis	31
5.0	Pronóstico	32
6.0	Conclusiones.	32
7.0	Referencias bibliográficas	33

RESUMEN

La leptospirosis es una enfermedad infecciosa causada por *Leptospiras* patógenas del género *L. interrogans*. Es una zoonosis de amplia distribución mundial, con mayor incidencia en regiones tropicales. El hombre se contagia a través del contacto directo con animales domésticos infectados o por contagio indirecto a través de aguas contaminadas por la orina de los animales.

La infección puede presentarse con un cuadro clínico que puede ir desde un síndrome febril leve parecido a la influenza, pasando por cuadros moderados con manifestaciones generales, abdominales y/o hemorrágicas, hasta una enfermedad severa con compromiso hepático, renal, pulmonar y/o del sistema nervioso central.

El perfil de laboratorio suele ser normal en la mayor parte de los casos leves, ligeramente alterados en los casos moderados o con franca evidencia de compromiso multiorgánico en los casos graves, particularmente alteraciones relacionadas con el número total de los leucocitos, con la fórmula diferencial (PMN, linfocitos, monocitos, etc.), el recuento de las plaquetas, la función renal y el perfil hepático, entre otros. El objetivo de esta monografía es describir el perfil hematológico, hepático y renal de aquellos pacientes hospitalizados por leptospirosis mediante una revisión de la literatura y complementada con los resultados de trabajos realizados en pacientes con leptospirosis en la región de Urabá.

Palabras Claves: Leptospirosis, zoonosis, paraclínicos, laboratorio.

1. INTRODUCCIÓN

La leptospirosis es una enfermedad infecciosa de reconocimiento reciente, cuya importancia va en aumento, como lo demuestran los grandes brotes registrados hace poco tiempo en Asia, América Central y del Sur, y Estados Unidos. Es producida por leptospiras patógenas, y se caracteriza por un amplio espectro de manifestaciones clínicas que varían desde una infección inaparente hasta una enfermedad fulminante y fatal. ^[1] Es considerada la zoonosis de mayor distribución en el mundo y el hombre se contagia a través del contacto con la orina de animales salvajes, domésticos o sinantrópicos infectados (roedores, perros, cerdos, ganado vacuno). ^[2]

La respuesta inmune se asocia a la producción de anticuerpos IgM contra la leptospira desencadenados por los lipopolisacáridos de la membrana externa, sin embargo, recientemente se ha demostrado que esta respuesta inmune no se limita a la producción de anticuerpos, si no que involucra también una respuesta de tipo celular.

El cuadro clínico de leptospirosis se caracteriza por síntomas tipo influenza de aparición aguda y ruidosa, seguido por dolor abdominal, vómitos, hemorragia subconjuntival, exantema petequial y/o morbiliforme y diarrea. En un 10% toma un curso dramático con ictericia, manifestaciones hemorrágicas, insuficiencia renal aguda e insuficiencia respiratoria con hemorragia alveolar difusa. Este tipo icterico severo se reconoce desde 1886 como Enfermedad de Weil, con una tasa de mortalidad de hasta el 20%. ^[3]

2.1. Etiología.

Las leptospiras son espiroquetas que pertenecen al orden Spirochaetales y a la familia Leptospiraceae. Son microorganismos espirales, finos y dotados de gran movilidad con extremos en forma de gancho y dos flagelos periplasmáticos, con los cuales entran a los tejidos. Miden de 6 a 20 micrómetros de longitud y aproximadamente 0.1 micrómetros de ancho; apenas se tiñen y se detectan en el microscopio mediante la técnica de campo oscuro y previa tinción con una impregnación argéntica. Las leptospiras requieren medios y

condiciones especiales para su proliferación; los cultivos tardan a veces semanas en hacerse positivos. [1]

Actualmente, el género *Leptospira* se agrupa en tres especies: *Leptospiras* patógenas (como *L. interrogans*), *Leptospiras* intermedias (como *L. fainei*) y *Leptospiras* saprófitas (como *L. biflexa*) que habitan libremente en el medio. Las leptospiras patógenas se dividen en variedades serológicas (serovariedades) según su composición antigénica. A esta variación taxonómica y genética se ha atribuido la amplia variabilidad en la presentación clínica de la leptospirosis (Fig. 1).



Fig.1: Factores que influyen en la variabilidad en leptospirosis

2.2. Epidemiología.

Es una zoonosis de distribución mundial, que afecta mamíferos salvajes, roedores y animales domésticos, especialmente perros, ganado bovino, ovino y equino. En todo el mundo, los roedores constituyen la fuente más frecuente de infección. ^[2]

Las leptospiras establecen una relación de simbiosis con el hospedador y a veces, pueden persistir durante años en el túbulo renal. La transmisión se da por contacto directo con la orina, la sangre o los tejidos de animales infectados, o por la exposición a un entorno contaminado, es rara la transmisión entre personas. Las leptospiras se eliminan en la orina y pueden sobrevivir durante muchos meses en el agua; por eso, esta constituye un vehículo importante

Para su transmisión. La leptospirosis ocurre por lo general en el trópico, pues el clima y las condiciones desfavorables de trabajo e higiene, favorecen la supervivencia del agente patógeno. El riesgo de infección es especialmente alto en algunos profesionales como veterinarios, agricultores, trabajadores de estaciones depuradoras de aguas residuales, los empleados de mataderos y los empleados de las piscifactorías. El riesgo también aumenta en actividades recreativas acuáticas. Ocurre más en varones, la incidencia es mayor en el verano y otoño de los países occidentales, y en la estación de lluvias del trópico. ^[1]

2.3. Patogenia.

Las leptospiras suelen acceder a nuevos huéspedes a través de abrasiones de la piel o a través de las mucosas, especialmente la conjuntival, la nasal o la oral. La ingesta de agua contaminada también puede facilitar el acceso del germen a través de las mucosas digestivas. Una vez en el organismo el germen pasa a la sangre. A lo largo de los días siguientes se multiplica y se distribuye por todo el organismo, y puede aislarse tanto en la sangre como en el líquido cefalorraquídeo (LCR). En esta primera fase de la infección también suele existir pleocitosis, pero la sintomatología de meningitis es poco frecuente.

Las leptospiras se adhieren a la pared de los vasos sanguíneos y provocan una vasculitis, que ocasiona la extravasación de los elementos constituyentes de la sangre. En los casos más graves se producen hemorragias macroscópicas e hipovolemia. Esta vasculitis afecta preferentemente al hígado y a los riñones, pero puede afectar a cualquier órgano. En los riñones las leptospiras también penetran en el intersticio y en los túbulos, y causan una nefritis intersticial y necrosis tubular. La hipovolemia debida a la extravasación de los elementos sanguíneos, y en muchos casos la deshidratación concomitante, también contribuyen al deterioro de la función renal. En el hígado puede existir un infiltrado centrolobular y proliferación de las células de Kupffer. En los pulmones suelen producirse hemorragias parenquimatosas. Y en los músculos suele aparecer vacuolización de las miofibrillas, tumefacción y necrosis focales. La aparición de anticuerpos contra las leptospiras se caracteriza por el desarrollo de una reacción inflamatoria sistémica, que incluye un cuadro de meningitis. No obstante, estos anticuerpos son eficaces, y hacen que desaparezcan las leptospiras de todos los tejidos, excepto de los globos oculares, los túbulos proximales renales y posiblemente el cerebro, lugares en los cuales pueden persistir semanas, meses o incluso años. La presencia de leptospiras en el humor acuoso puede causar una uveítis recurrente. [4]

2.4. Manifestaciones clínicas.

Es importante destacar en la historia clínica los posibles antecedentes de exposición a materiales contaminados. [1]

Después de un período de incubación de 2 a 26 días (promedio de 10 días), la leptospirosis puede o no manifestarse sintomáticamente, o presentarse clínicamente, como cuadros gripales o inespecíficos de inicio súbito con síntomas generales como fiebre, cefalea, mialgias, náuseas, vómitos y artralgias entre otros (leptospirosis leve), hasta cuadros severos con ictericia, compromiso hepático, neumonías atípicas, meningismo, insuficiencia renal de diversos grados de severidad, compromiso pulmonar y manifestaciones hemorrágicas, que pueden llevar a la muerte (Leptospirosis grave). [5]

Más del 90% de los enfermos sintomáticos sufren la variante leve y por lo general anictérica de la leptospirosis, con o sin meningitis asociada; 5 a 10% de los infectados sufren la presentación grave con ictericia profunda (enfermedad de Weil).^[1]

Típicamente, la leptospirosis presenta dos fases: la aguda o leptospirémica y la inmune o leptospirúrica. Sin embargo, en muchos casos las dos fases son indistinguibles, y en los casos leves no siempre se presenta la segunda fase (Tabla 1).^[6]

FASE	LEPTOSPIRÉMICA	LEPTOSPIRÍURICA
Leptospirosis leve	Fiebre, cefalea, dolor difuso, conjuntivitis.	Muy variable, en muchos casos asintomática, en algunos casos meningitis o afección ocular.
Leptospirosis grave	Fiebre, cefalea, dolor difuso, conjuntivitis	Ictericia, insuficiencia renal, diátesis hemorrágica, rabdomiolisis

Tabla 1, Fases de la leptospira en casos leves y graves

2.4.1 Leptospirosis leve.

Las formas más leves de leptospirosis consisten en un cuadro clínico pseudogripal, que generalmente consiste en cefalea frontal intensa y fiebre. Son igualmente frecuentes el dolor muscular, especialmente en las pantorrillas, y el dolor en el abdomen y la espalda. También suele haber náuseas y vómitos. Otros síntomas que pueden aparecer son: fotofobia, dolor faríngeo, erupciones cutáneas, desorientación, y tos, en ocasiones con expectoración hemoptoica. El hallazgo más característico de la exploración es la conjuntivitis, que típicamente es muy intensa y en ocasiones es hemorrágica. También puede haber adenopatías, eritema faríngeo, hepatomegalia y esplenomegalia. Las erupciones cutáneas pueden ser maculares, papulares, eritematosas, urticariformes o hemorrágicas. En algunos casos, puede haber subictericia.

Esta fase inicial de la leptospirosis suele durar unos 5 días. En algunos casos, 2 o 3 días después de resolverse, reaparecen los síntomas. El inicio de esta segunda fase de la infección coincide con la aparición de anticuerpos. La

sintomatología suele ser más leve que la de la primera fase, pero es mucho más variable. En aproximadamente el 20 % de casos ocurre una meningitis aséptica, clínicamente aparente, y más frecuentemente se produce pleocitosis asintomática; estas alteraciones meníngeas son más comunes en niños que en adultos. También pueden producirse uveítis, iridociclitis y coriorretinitis. Esta segunda fase puede durar desde unos pocos días hasta varias semanas, excepto las manifestaciones oculares que pueden cronificarse y persistir años.^[7]

2.4.2. Leptospirosis Grave.

A las formas más graves de leptospirosis se les conoce con el nombre de síndrome de Weil, y suelen cursar con ictericia, disfunción renal y diátesis hemorrágica. El serotipo *icterohaemorrhagiae* es el principal responsable de estas formas de leptospirosis en Europa. Estas infecciones se presentan con cuadros similares a los de las leptospirosis leves. Sin embargo, alrededor de una semana después del inicio, tras producirse una defervescencia parcial o no, se desarrollan las manifestaciones que caracterizan a estas formas más graves. La ictericia suele ser intensa, aunque no suele acompañarse de necrosis hepatocelular, ni de insuficiencia hepática. A la exploración suele haber hepatomegalia dolorosa, y no es rara la esplenomegalia. La afección renal consiste generalmente en una insuficiencia renal avanzada, muchas veces con anuria, que puede requerir diálisis. No obstante la función renal puede recuperarse completamente a lo largo de las semanas siguientes. En algunos brotes de leptospirosis predomina la afección pulmonar, consistente en tos, disnea, dolor torácico y hemoptisis, relacionados con hemorragias parenquimatosas pulmonares. En estos casos, en las radiografías de tórax suelen aparecer condensaciones alveolares, generalmente debidas a hemorragias pulmonares; estos infiltrados son más frecuentes en las zonas periféricas de los lóbulos inferiores. También son frecuentes la epistaxis y la púrpura, mientras que otras modalidades de sangrado, como la hemorragia digestiva o la hemorragia subaracnoidea son mucho menos frecuentes. Es igualmente común la rabdomiolisis. Otras manifestaciones más raras son:

hemólisis, miocarditis, pericarditis, colecistitis litiásica, pancreatitis aguda, síndrome del distrés respiratorio del adulto, shock, coagulación intravascular diseminada y fracaso multiorgánico. [8,9]

3.0 Diagnóstico de Laboratorio

3.1 Diagnóstico específico de leptospirosis [10]

Se basa en el cultivo del organismo o en la demostración serológica. El cuadro clínico es similar al producido por otras entidades que se deben considerar en el diagnóstico diferencial, por ejemplo, fiebres de origen desconocido, hepatitis agudas virales, colangitis, salmonelosis, sepsis por otras bacterias, meningitis, encefalitis, etc. Los métodos diagnósticos más importantes son:

- Cultivo
- Pruebas serológicas
- Examen directo en campo oscuro
- Inoculación en animales

Como las dos últimas han entrado en desuso por diferentes razones, sólo se revisarán brevemente las primeras.

Cultivo. Las muestras para cultivo deben ser múltiples y tomadas según el estadio de la enfermedad; en la primera semana, de sangre y de LCR, y de la segunda semana en adelante, de orina. La leptospira puede permanecer en la orina hasta 11 meses después de iniciada la enfermedad. Las muestras se deben inocular en medios de cultivo semisólidos como el medio de Fletcher enriquecido con suero de conejo.

Existen otros medios recientemente desarrollados, útiles en el aislamiento de la Leptospira: medio EMJH (Ellinghausen & McCullough, modificado por Johnson & Harries) y el medio Tween 80-albúmina, este último es considerado el mejor.

Como el cultivo tiene el inconveniente de ser muy moderado (5-6 semanas de incubación), no se debe considerar para definir una conducta terapéutica inicial.

Hace poco se describió un método radiométrico rápido que utiliza el sistema BATEC-460; con este sistema la leptospirosis se puede demostrar en sangre a partir de los 2 a 5 días de enfermedad.

Pruebas serológicas. Las pruebas serológicas se deben realizar en forma pareada en la fase aguda y en la fase convaleciente de la enfermedad. Los anticuerpos IgM aparecen de los días 6 a 12 de la enfermedad; para la detección de los anticuerpos IgM e IgG se utilizan varias técnicas:

- Aglutinación macroscópica. Es un método fácil de realizar; utiliza una mezcla ("pool") de antígenos de serotipos diferentes. Los títulos van hasta 1:160. Como tiene poca sensibilidad y especificidad, se emplea usualmente como "prueba filtro".
- Aglutinación microscópica. Es la técnica de más uso y en general se acepta como método de referencia para demostrar anticuerpos contra leptospirosis. Tiene excelente sensibilidad y especificidad. Los títulos pueden ser tan altos como 1:2600. Debido a que los anticuerpos pueden persistir por meses y aun por años, su presencia en una muestra única, no necesariamente reflejan una enfermedad aguda. En general se acepta que títulos de 1:1600 o más son una prueba demostrativa de infección reciente. Un alza de 4 veces o más el valor inicial tiene carácter confirmatorio. Los avances en las técnicas de laboratorio y en el campo de la inmunología han permitido desarrollar nuevos métodos de diagnóstico con mayor sensibilidad y especificidad como ELISA y DOT-ELISA, técnicas para demostrar anticuerpos IgM específicos contra leptospirosis. El DOT-ELISA es barato y simple de aplicar en la práctica clínica. Por Inmunofluorescencia indirecta (IFI) se detectan anticuerpos en fase aguda y en fase convaleciente.
- Inmunofluorescencia directa (IFI), técnica basada en la interacción primaria antígeno-anticuerpo, actualmente estandarizada en el Instituto

Colombiano de Medicina Tropical y utilizada en los pacientes que consultan a las Instituciones de Salud de la región de Urabá.

Y hay otros métodos aún no usados en forma amplia como clonados de serotipos específicos, anticuerpos monoclonados específicos, y métodos semicuantitativos de reacción de polimerasa encadenada. ^[10]

3.2 Diagnóstico complementario de leptospirosis

Comprende una serie de parámetros de laboratorio que se alteran en los casos de leptospirosis y que son objeto de a presente revisión: reactantes de fase aguda, perfil hematológico, perfil renal y perfil hepático.

3.2.1 Reactantes de fase aguda

- Median la reacción inflamatoria
- Activación del sistema de complemento
- Inhibición de proteasas
- Opsonización
- Depuración de restos celulares y moléculas liberadas en el foco inflamatorio
- Inmunomoduladora
- Actividad antioxidante

Utilidad

Detectar la presencia de daño y la respuesta inflamatoria

Evaluar la magnitud de la respuesta inflamatoria

Monitorizar el tratamiento

Velocidad de sedimentación

Mide indirectamente la concentración de proteínas en plasma. Se altera cuando cambia la proporción entre albúmina y globulinas.

Es la precipitación de los eritrocitos (glóbulos rojos) en un tiempo determinado (1-2 horas), que se relaciona directamente con la tendencia de los glóbulos rojos hacia la formación de acúmulos, así como a la concentración plasmática de proteínas (globulinas y fibrinógeno). La capacidad y la velocidad de formar estos acúmulos depende de la atracción de la superficie de los glóbulos rojos.

Los factores más importantes son las proteínas plasmáticas especialmente el fibrinógeno y las globulinas (sobre todo alfa-1 antitripsina y haptoglobina). La albumina posee un escaso efecto sobre la VSG. Se cree que estas proteínas disminuyen la carga electrostática de la membrana de los hematíes, disminuyendo la repulsión entre ellos y favoreciendo su agregación.

Para la determinación de la VSG habitualmente se emplean dos procedimientos:

- Método Westergreen
- Método de Wintrobe

Características:

- Inespecífica
- No sirve para realizar un diagnóstico etiológico y se eleva en gran número de procesos
- NO ES CONSTANTE: la ausencia de elevación no supone ausencia de patología orgánica
- Varía lentamente
- Ambigüedad pronóstica
- Se modifica por otros factores

Los principales usos de la medición de la VSG son:

- Para detectar procesos inflamatorios o infecciosos
- Discriminador o reactante de presencia de enfermedad.
- Control de la evolución de ciertas enfermedades crónicas ó infecciosas.
- Detectar procesos crónicos inflamatorios ocultos o tumores.

El valor de la técnica no es muy sensible y además poco específica, por sí sola tiene poco valor y se debe asociar a otros estudios para poder orientar un diagnóstico, como la PCR, y el resto de células sanguíneas.

En la sangre normal la velocidad de eritrosedimentación es prácticamente nula, inclusive si el colesterol u otros lípidos están muy elevados puede disminuir la capacidad de formar acúmulos y disminuir más la VSG. En la tabla 2 se presentan los valores normales de la VSG

Recién nacidos	hasta 2
Lactantes	hasta 10
Escolares	hasta 11
Hombres jóvenes	hasta 10
Hombres adultos	hasta 12
Hombres mayores	hasta 14
Mujeres jóvenes	hasta 10
Mujeres adultas	hasta 19
Mujeres mayores	hasta 20

Tabla 2, Valores normales de la VSG

La velocidad de sedimentación VSG se eleva en:

- Anemia intensa
- Artritis reumatoide
- Enfermedades renales
- Enfermedades autoinmunes (Lupus eritematoso)
- Enfermedades tiroideas
- Embarazo
- Fiebre reumática
- Infecciones agudas
- Macroglobulinemia
- Mieloma múltiple
- Polimialgia reumática
- Sífilis
- Tuberculosis
- Vasculitis

La VSG puede aparecer disminuida en:

- Descenso de proteínas en el plasma (por problemas hepáticos ó renales)
- Disminución del fibrinógeno
- Fallos cardiacos
- Policitemia

En los casos de leptospirosis este parámetro suele estar elevado en la mayor parte de los casos agudos.

Proteína C reactiva

Es una proteína plasmática, que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación (proteína de fase aguda). El rol fisiológico de esta proteína es unirse a la fosfocolina expresada en la superficie de las células muertas y a algunos tipos de bacterias, con el fin de activar el sistema de complemento, por la vía del complejo CQ1.

Es sintetizada por el hígado en respuesta a factores liberadores y por los adipocitos. Es miembro de la familia de las pentraxinas. Pertenece al grupo de reactantes de fase aguda y su nivel aumenta durante los procesos inflamatorios. Este incremento se debe a un aumento en la concentración plasmática de IL-6. La PCR se liga a la fosfocolina de los microorganismos. Además colabora con el complemento ligándose a células dañadas.

Desempeña un papel importante en la inmunidad innata como un sistema de defensa temprano contra infecciones. La PCR aumenta hasta 50.000 veces en estados inflamatorios agudos. Se eleva sobre su nivel normal dentro de las 6 horas siguientes y alcanza el pico máximo en 48 horas. Su vida media es constante, y por esto la principal forma de medir sus niveles, es mediante la determinación de la tasa de producción (y por lo tanto la gravedad de la causa precipitante).

Es el marcador más útil como Reactante de fase aguda y es un método directo para la estimación de la respuesta inflamatoria aguda

Características:

- Buena correlación con variaciones en la actividad y con la secuencia temporal.
- “ESPECIFICIDAD”: valores normales descartan
- Gran utilidad diagnóstica, de control y pronóstico
- Indicador precoz de inflamación, incluso antes que la clínica, se eleva a las 3 horas Postcirugía, niveles elevados tras 2 días suelen indicar complicación quirúrgica.
- En fase precoz postransplante si no existe infección indica rechazo
- Su disminución indica buena respuesta al tratamiento antibiótico
- Interés como marcador de riesgo cardiovascular (cardiopatía isquémica)
- Indicador de necrosis tisular (apendicitis, colecistitis)

- Elevación asociada a alfa-1 glucoproteína en neonatos en las primeras horas o días sugiere infección bacteriana

El amiloide A sérico es un marcador de fase aguda relacionado, que se eleva rápidamente en circunstancias similares. Además se ha demostrado que sus niveles se incrementan en los episodios agudos coronarios (síndromes coronarios agudos), significando un mal pronóstico tanto a corto como a largo plazo.

Comparativamente con la VSG la PCR Se eleva ante un problema infeccioso o inflamatorio antes que la VSG y comienza a disminuir antes que ella ante la recuperación de la enfermedad.

	menores de 1 mg/ml
Niveles normales de PCR en adultos	10-50: inflamación ligera
	> 50: inflamación grave

Los niveles aumentados de PCR pueden indicar:

- Artritis aguda
- Artritis reumatoide
- Fiebre reumática
- Otras enfermedades autoinmunes (Síndrome de Reiter, Enfermedad de Crohn, vasculitis, LED, etc.)
- Infarto de miocardio
- Infarto pulmonar
- Problemas de rechazo de transplantes
- Traumatismos
- Infecciones bacterianas (urinarias, tuberculosis, etc.)
- Cáncer.

Este parámetro suele elevarse en los casos de leptospirosis. En un estudio realizado en 30 pacientes hospitalizados en Apartadó por leptospirosis (ICMT-CES, datos no publicados), se encontró que el 38,5% de los pacientes a quienes se les realizó esta prueba (5/13) tuvieron valores por encima de los límites normales (<6 mg/L).

3.2.2 Pruebas hematológicas (Hemograma)

Eritrocitos

Los **glóbulos rojos** son las células sanguíneas que contienen en su interior la hemoglobina. Los glóbulos rojos son los principales portadores de oxígeno a las células y tejidos del cuerpo. Se producen en la médula ósea, a partir de células madre que se multiplican a gran velocidad. La producción de glóbulos rojos está regulada por la *eritropoyetina*, hormona producida por el riñón. Una disminución de la oxigenación de los tejidos aumenta la producción de eritropoyetina, que actúa en la médula ósea estimulando la producción de glóbulos rojos.

Función de los glóbulos rojos

El oxígeno que es necesario para producir energía en los diferentes tejidos entra en el cuerpo humano a través de los pulmones. Atraviesa las membranas de los alvéolos pulmonares y es captado por los glóbulos rojos unido a la hemoglobina.

Luego es transportado por el sistema circulatorio a los tejidos. El oxígeno se difunde a través de la pared de los capilares para llegar a las células. Al mismo tiempo, el CO₂ que producen las células es recogido por la hemoglobina de los glóbulos rojos y es transportado a los pulmones, en donde es expulsado.

Factores necesarios para su producción

- La **vitamina B12**: es un factor necesario para la síntesis y la multiplicación de las células. Puesto que las células madre de la médula

ósea deben multiplicarse muy rápidamente para producir glóbulos rojos, la falta de vitamina B12 origina anemia. La anemia por falta de vitamina B12 se denomina **anemia perniciosa**. Para la absorción de la vitamina B12, es necesario que se una a un factor intrínseco, producido en la pared del estómago. Una alteración en la pared gástrica puede producir anemia perniciosa por falta de absorción de la vitamina B12.

- El **ácido fólico**: también es necesario para la síntesis de glóbulos rojos, y su falta en la dieta también puede producir anemia.
- El **hierro**: es necesario para la producción de hemoglobina. En todo el organismo hay entre 4 y 5 gramos de hierro, la mayor parte se encuentra en la hemoglobina. En el hombre las necesidades de hierro son de 0.6 miligramos al día para compensar la cantidad que se pierde por las heces. En la mujer las necesidades de hierro son aproximadamente el doble que en el hombre, debido a las pérdidas en la regla o menstruación.

Hemoglobina

Es una molécula que hace parte del glóbulo rojo. Encargada del transporte de oxígeno y del dióxido de carbono en la sangre y los tejidos. Su disminución generalmente se da por pérdida crónica y/o aguda, deficiencia nutricional o desordenes inmunitarios; en los cuales se puede presentar hemólisis.

Los niveles normales de hemoglobina son:

Mujeres: 12-16 g/dl

Hombres: 13-17 g/dl

Estos valores deben ser considerados en el contexto clínico del paciente ya que los valores tomados aisladamente, aunque normales, pueden indicar una alteración: como anemia o reacción inflamatoria inespecífica.

Hematocrito

Mide el porcentaje de globulos rojos en el volumen total de la sangre y se expresa en porcentaje.

Los valores medios varían entre 42%-52% en los hombres, y 37%-47% en las mujeres. Estas cifras pueden cambiar de acuerdo a diversos factores fisiológicos, como la edad y la condición física del sujeto

Un índice bajo de Hematocrito puede deberse a:

- Anemia
- Fallos en la médula ósea (Radiaciones, toxinas, fibrosis, tumores, etc.)
- Embarazo
- Hemorragias
- Hipertirodismo
- Hemolisis (destrucción de glóbulos rojos) por una transfusión
- Leucemia
- Problemas de alimentación
- Artritis reumatoide

Un índice bajo de Hematocrito puede deberse a:

- Cardiopatías
- Deshidratación
- Eclampsia (en el embarazo)
- Enfermedades pulmonares crónicas
- Exceso de formación de hematíes (eritrocitosis)
- Policitemia vera
- Choque (shock)

En la leptospirosis durante la fase septicémica, la migración de bacterias, toxinas, enzimas y/o productos antigénicos liberados a través de la lisis bacteriana conducen a una permeabilidad vascular aumentada que es la manifestación más precoz y constante de esta enfermedad. Generando finalmente el secuestro de líquidos en tercer espacio.

Interpretación de los resultados

En general, se deben de interpretar con otros parámetros de la forma, aspectos y con los índices hemáticos (hemoglobina, hematocrito, VCM, HCM, VMHC) pero como generalidad:

Valores disminuidos:

- Alteraciones en la dieta
- Anemias de diversa índole
- Cáncer
- Enfermedades sistémicas
- Enfermedades infecciosas
- Embarazo
- Fibrosis de médula ósea
- Hemorragias

Valores aumentados:

- Cardiopatías
- Enfermedades pulmonares crónicas
- Estancias en lugares de gran altitud
- Poliglobulia de diferentes causas

En el estudio de casos hospitalarios en Apartadó, de 17 pacientes se pudo obtener al menos dos seguimientos del hematocrito (%), lo que permitió corroborar hemoconcentración (aumento del hematocrito en 20%) en el 29,4% de ellos (5/17). La tendencia del promedio de este parámetro fue errática, pero se puede observar un descenso al final del período de seguimiento.

Leucocitos

La leucocitosis es el aumento en el número de células de la serie blanca de la sangre (leucocitos). Se dice que hay leucocitosis cuando la cifra de glóbulos

blancos es superior a 12.000 por mm³. En la tabla 3 se presenta el recuento normal de leucocitos.

Clasificación

Polimorfonucleares:

Neutrófilos

Eosinófilos

Basófilos

Mononucleares:

Linfocitos

Monocitos

Célula	Rango (células/mm ³)	Porcentaje
Leucocitos	2000-11000	100%
Neutrófilos	400-7200	54-62%
Linfocitos	800-4000	25-33%
Monocitos	200-900	3-7%
Eosinófilos	0-700	1-3%
Basófilos	0-150	0-1%

Tabla 3, Recuento normal de leucocitos según número y porcentaje

La leucocitosis puede ser reflejo de un aumento de la población de neutrófilos (neutrofilia: la más común), linfocitos (linfocitosis), o monocitos (monocitosis). Rara vez, un aumento de eosinófilos y basófilos es tan grande como para ocasionar una leucocitosis. Es igualmente infrecuente que todas las líneas celulares estén aumentadas al mismo tiempo.

La distribución de los diversos tipos de leucocitos ayuda a orientar un diagnóstico en cuanto al posible origen de la leucocitosis, frecuentemente en base a estos resultados, se indica un tratamiento temprano antes de que las pruebas complementarias (las cuales suelen durar muchas horas o días) arrojen el resultado específico de la patología.

Los neutrófilos son los leucocitos que se encuentran en mayor cantidad y son porcentualmente los más significativos. Estos se encargan de llevar a cabo la fagocitosis (absorción y digestión de elementos ajenos al organismo como: bacterias, cuerpos extraños, tejidos, etc.). Las formas jóvenes de neutrófilos se presentan cuando existe un importante estímulo medular para su producción, en esta etapa reciben el nombre de cayados dada la forma de su núcleo.

Una alta presencia de estos indica que existe una actividad intensa de las defensas en contra de una infección de origen bacteriano.

Los eosinófilos suelen estar elevados en algunas enfermedades originadas bien sea por alergia o por infecciones parasitarias. Igual comportamiento siguen los basófilos.

La alta presencia de linfocitos o monocitos puede indicar que se trata de un cuadro de infección viral o bacteriana crónica.

En los casos de leptospirosis aguda suele presentarse leucocitosis en los casos moderados o graves. Sin embargo, en la mayor parte de los casos que son oligosintomáticos o cuadros similares a procesos gripales o influenza, los leucocitos suelen tener recuentos dentro de límites normales; así mismo es frecuente ver leucopenia en pacientes graves o en pacientes con comorbilidad asociada. En términos generales, lo que sí se presenta con una mayor frecuencia es la tendencia a la neutrofilia, independiente de que el recuento de leucocitos esté normal, por encima o por debajo de los límites normales.

Plaquetas

Las plaquetas son indispensables para la hemostasia primaria pero también participan en los procesos inflamatorios y en la respuesta inmune. Las plaquetas pueden interaccionar con los leucocitos polimorfonucleares neutrófilos, monocitos y macrófagos, células endoteliales, fibroblastos, microorganismos, proteínas de fase aguda, el sistema del complemento y las inmunoglobulinas. Su concentración normal en la sangre es de 150 a 350 x

10^6 /mL y su tiempo de vida media en sangre es de 7 a 10 días. Junto a los eritrocitos y leucocitos constituyen los elementos formes de la sangre.

La trombocitopenia es comúnmente observada en los casos graves de leptospirosis. hasta el 50% de los pacientes muestran niveles trombocitopenia en la leptospirosis severa.

El papel de las plaquetas en la hemostasia

En un estado fisiológico normal, las plaquetas circulan sin adherirse al endotelio vascular sano. Cuando hay alteraciones en la integridad del endotelio vascular o en la fuerza de cizallamiento del flujo sanguíneo, las plaquetas se “activan”.

La activación de las plaquetas desempeña un papel esencial en las respuestas tanto benignas como patológicas a lesiones vasculares y formación de trombos. El proceso de transformación de plaquetas inactivas en un tapón plaquetario bien formado ocurre a lo largo de un continuum, pero puede dividirse en tres etapas: (1) adhesión, (2) agregación y (3) secreción.

Regulación fisiológica de la adhesión/agregación plaquetaria

Las plaquetas circulantes se encuentran en una interacción dinámica con los componentes del plasma, los demás elementos formes de la sangre y con el endotelio vascular a través de las glicoproteínas de las membranas plaquetarias y de diferentes mediadores químicos. Los eritrocitos, que viajan por la parte central de la corriente sanguínea, desplazan a las plaquetas hacia las cercanías de la pared del vaso, lo que puede dar lugar a enlaces reversibles. La adhesión plaquetaria sólo será efectiva cuando se produzcan enlaces irreversibles.

La célula endotelial libera mediadores químicos que impiden que ocurra la adhesión plaquetaria a un endotelio sano. Estos mediadores son la prostaciclina (PGI₂), principal metabolito del ácido araquidónico en la célula endotelial, y el óxido nítrico (NO), producto del metabolismo de los aminoácidos. La PGI₂ estimula la adenilciclasa en la plaqueta y aumenta los

niveles intracelulares de AMPc, mientras el NO estimula la síntesis de GMPc, que es el más potente inhibidor de la hidrólisis del AMPc. Ambos inhiben la adhesión plaquetaria y además, estimulan la reducción del calcio libre intracelular así modulan la agregación plaquetaria.

Entre los mecanismos que favorecen la adhesión/agregación están la liberación de ADP de los eritrocitos, que se lisan; la liberación del factor activante de plaquetas (potente estimulante de la agregación plaquetaria cuya función fisiológica en el humano no se ha determinado) y TXA2 de los leucocitos activados, la exposición de P selectina en las membranas de células endoteliales y plaquetas, que media la interacción intercelular a través del reconocimiento de estructuras hidrocarbonadas ricas en ácido siálico y fucosa.

El estímulo para la participación de las plaquetas en los procesos de hemostasis y trombosis es la lesión del endotelio vascular, considerado como tal el daño físico con exposición de la membrana basal rica en colágeno o la disfunción endotelial con desbalance de la producción de mediadores anti y proagregantes.

Cuando las plaquetas se adhieren al endotelio atraen más plaquetas P selectina positivas. Se reclutan y activan a los leucocitos, los cuales se unen irreversiblemente a la superficie plaquetaria por medio de la molécula de adhesión ICAM-2. La activación del receptor para el fibrinógeno soluble y la participación de los fosfolípidos de la membrana plaquetaria como cofactores para la cascada de reacciones enzimáticas de la coagulación favorecen la formación del trombo arterial.

En el estudio sobre casos hospitalarios de leptospirosis en Apartadó, se observó trombocitopenia (conteo de plaquetas $\leq 100.000\text{mm}^3$) en el 50,0% de los pacientes en algún momento de la hospitalización (15/30). La tendencia del promedio del recuento de plaquetas mostró que los pacientes ingresaban con trombocitopenia con ascenso al final del período.

3.2.3 Pruebas de funcionamiento renal

Los riñones desempeñan funciones metabólicas, humorales y excretoras. Mantienen la osmolaridad del cuerpo, ajustan el equilibrio ácido base y el volumen de fluidos y electrolitos, además, sintetizan algunas hormonas

BUN

La urea es formada en el hígado siendo el principal producto del catabolismo proteico. La urea es excretada por filtración glomerular y en 25-40% es reabsorbido por los túbulos con lo cual pasa a la circulación general vía renal. Las concentraciones de BUN son inversamente proporcionales con el volumen de filtración glomerular. El aumento del BUN si es de origen renal trae como consecuencia azoemia o uremia.

La concentración de urea suele aumentar en la insuficiencia renal, producto de la destrucción de dos a tres cuartos de la destrucción de los nefrones, enfermedades hepáticas, alta proteína en la dieta, administración de anabólicos, entre otros. Por lo tanto no es un indicador específico de enfermedad renal.

Creatinina

Se forma mediante el metabolismo no enzimático de la creatina y fosfocreatina del músculo esquelético. Es excretada en un 100% por el riñón, ya que no es reabsorbida por los túbulos. Sin embargo una cantidad pequeña es secretada por los túbulos proximales.

La reducción del volumen de filtración glomerular incrementa la concentración de creatinina sérica, indicando un daño renal. Una reducción de la perfusión renal altera la concentración de la creatinina, al igual que el BUN.

La concentración de creatinina suele aumentar en la insuficiencia renal y en enfermedades hepáticas.

Uroanálisis

Consiste en una batería de pruebas no invasivas. Las anomalías en el uroanálisis pueden reflejar una variedad de procesos patológicos, incluyendo lesiones renales en curso, enfermedades del tracto urinario inferior y enfermedades metabólicas.

El análisis de orina es más específico cuando las muestras se obtienen mediante sonda vesical más que cuando se obtienen mediante micción libre.

El color normalmente es pálido o amarillo pálido, siendo el urobilinógeno responsable del color. A medida que la orina es más oscura mayor es su concentración; mientras más diluida, es incolora.

La orina normalmente es transparente pero la turbidez se puede deber a la presencia de grandes cantidades de células, bacterias, grasa, cristales o moco. También aumentos de PH y temperatura pueden hacerla más turbia. La etiología de la turbidez se puede determinar mediante el examen microscópico del sedimento.

El olor es particularmente prominente en orina conservada. La excreción de ciertas drogas de olores característicos.

La densidad es un parámetro que sirve para valorar la capacidad del riñón para concentrar y diluir la orina, ósea la función renal. La densidad mayor 1.030 sugiere una capacidad de concentración adecuada, fluctuando entre 1.013 a 1.035; la insuficiencia renal crónica es una etiología de densidad reducida. La densidad de la orina varía con el grado de hidratación.

El PH es un reflejo del estado ácido base y está influido por la dieta. Varía del ácido al alcalino. Suele acidificarse por inanición, acidosis, falla renal aguda, dietas ricas en carnes y medicamentos; en cambio se alcaliniza debido a cistitis bacterianas, alcalosis y obstrucciones del tracto urinario inferior.

Las proteínas, una cantidad reducida de proteínas pasa el filtro glomerular pero es reabsorbida por los túbulos, las tiras reactivas solo detectan la

albumina, siendo la albuminuria un signo de glomerulonefritis, aunque también puede ser causada por esfuerzo muscular, excesiva ingesta de proteínas o hemorragias.

La proteinuria tubular es consecuencia de la acumulación de la proteína filtrada en el lumen del túbulo proximal y después de la endocitosis en las células epiteliales tubulares proximales se produce la lesión intersticial de túbulo, deteriorando su capacidad de reabsorber y catabolizar las proteínas presentes en la filtración glomerular.

La glucosa es reabsorbida por completo por los túbulos proximales; en consecuencia, no se le detecta en la orina normal. La glucosuria renal evidencia nefropatía tubular adquirida o congénita.

Los Nitritos se han utilizado para determinar la presencia de bacterias.

Sedimento urinario cuantifica e identifica células esparcidas y otros elementos formados en las vías urinarias. **Leucocitos:** las grandes cantidades corroboran la presencia de un cuadro inflamatorio, asociándose con frecuencia a bacteriuria.

Eritrocitos: la sangre obtenida durante la micción o en una muestra por sonda vesical, indica una lesión en la vejiga, uréter o riñón. La hematuria puede asociarse con cálculos, infecciones bacterianas, nefritis, parásitos, traumatismos. **Células epiteliales:** el aumento de estas células sugiere un trastorno en los túbulos renales, la vejiga o la próstata. En la orina normal puede observarse una pequeña cantidad de células epiteliales escamosas, de transición o de los túbulos renales. **Cilindros:** son acumulaciones cilíndricas de proteínas que se precipitan en los túbulos distales y colectores del riñón. El secuestro de eritrocitos, leucocitos o células epiteliales tubulares dentro de la matriz proteica del cilindro son representativos de un proceso patológico renal. Normalmente en la orina hay ausencia de cilindros. **Bacterias:** normalmente no se presentan en la orina recolectada por sonda vesical por lo tanto su presencia indica un proceso infeccioso. **Cristales:** los cristales de fosfato, oxalato cálcico y de estruvita a menudo están presentes en la orina normal. La

precipitación de solutos depende del pH de la orina y la solubilidad y concentración de los cristaloides.

Con frecuencia las pruebas de funcionamiento renal se alteran en casos de leptospirosis moderada y grave, lo cual se traduce en aumento de la creatinina, el nitrógeno uréico, el aumento del pH urinario y en la presencia de proteinuria, eritrocitos y cilindruria en orina, lo que se evidencia en el síndrome de weil, que es una manifestación grave de la enfermedad que se caracteriza por compromiso renal, compromiso hepático y sangrado. En el estudio de Apartadó a 15 pacientes les fueron medidos los niveles de urea, reportando valores por encima de lo normal (15-39 mg/dL) en el 33,3% (5/15) de los casos. Los niveles de creatinina fueron elevados en el 20,0% (4/20) de los pacientes estudiados (ICMT-CES, datos no publicados).

3.2.4 Pruebas de función hepática

La insuficiencia hepática se produce cuando se afecta 70-80% de los hepatocitos. Puede ser producida por traumatismos, toxinas o agentes infecciosos (*Leptospira*) y se caracteriza por una elevada concentración sanguínea de alanino aminotransferasa ALT, aspartatoaminotransferasa AST y fosfatasa alcalina, además, de aumento en la concentración de bilirrubina.

La ALT es una enzima citosólica intracelular, considerada específica del hígado. La elevación sérica se asocia a inflamación o necrosis hepatocelular debido al escape de la enzima. La magnitud no indica pronóstico ni reversibilidad siendo una prueba de sensibilidad media y de alta especificidad.

La AST se localiza en el citosol del hepatocito. El aumento en la concentración sérica se debe a alteraciones de la permeabilidad de la membrana, necrosis e inflamación hepatocelular. Debido a que no ha demostrada precisión diagnóstica, debe ir relacionada con una elevación paralela de la ALT.

La fosfatasa alcalina es una enzima ligada a la membrana de los hepatocitos y de las células del epitelio biliar. Está presente en hueso, intestino, placenta y riñón. Tiene una alta sensibilidad pero baja especificidad. El aumento en la

concentración sérica se puede deber a desordenes colestásicos difusos o focales y necrosis.

Bilirrubina

Es el principal producto de desecho de la hemoglobina en el sistema monofagocítico. El aumento sérico de esta prueba demuestra un aumento en la producción, disminución en la captación o conjugación o disminución de la excreción; asociado a anemias hemolíticas, endotoxemias, shock, colestasis intrahepática infecciosa (leptospirosis). Es una prueba de alta especificidad, pero de baja sensibilidad.

Las pruebas hepáticas suelen ser normales en la mayor parte de los casos leves de leptospirosis, sin embargo, un hallazgo casi consistente en estos casos es un leve aumento de la bilirrubina directa. En los casos graves como el síndrome de weil, hay alteración marcada de estas pruebas hepáticas.

En el estudio de casos hospitalarios de leptospirosis en Apartadó, se les realizaron pruebas hepáticas a 20 pacientes (AST), en cualquier momento de la hospitalización, siendo que 18 de éstos (90,0%) presentaron valores por encima de los considerados normales (5-32 mU/mL). A 21 pacientes les fueron evaluados los niveles de ALT, todos los cuales presentaron valores por encima de los considerados normales (7-33 mU/mL). Analizando la tendencia de estos parámetros se puede observar como ambas pruebas presentaron un comportamiento semejante con una notable elevación al tercer día de hospitalización. Así mismo a 17 pacientes les fueron medidos los niveles de bilirrubina, reportando valores por encima de los normal (1,1 mg/dL) en el 52,9% (9/17) de los casos. Este aumento fue a expensas de la bilirrubina directa.

3.3 Alteraciones generales de laboratorio en Leptospirosis. [8-9-10]

- Anemia hipocrómica hacia la segunda semana.

- Leucocitosis, hasta 20.000 leucocitos/ mm³ neutrofilia y desvío hacia la izquierda y Linfopenia (46%neutrofilos segmentados, 43%bandas, 1%mielocitos, 4%linfocitos, 6%monocitos)
- Plaquetas normales o ligeramente disminuidas.
- Elevación de la bilirrubina, principalmente de la fracción directa.
- Las transaminasas normales o con aumentos que generalmente no sobrepasan 500 U, siendo la TGO más elevada que la TGP.
- Fosfatasa alcalina elevada en la mayoría de los casos.
- El tiempo de protrombina puede estar alterado.
- Urea y creatinina elevadas en la mayoría de los casos.
- Baja densidad urinaria, proteinuria, hematuria microscópica y leucocituria, son hallazgos encontrados normalmente en los exámenes de orina.
- Suero con xantocromía (en los casos ictericos) y pleocitosis linfomonocitaria, comúnmente hacia la segunda semana de la enfermedad, aún en ausencia clínica evidente de complicación meníngea.
- Inmunoelectroforesis con reducción de prealbumina, ampliación de IgG e IgM y aumento de alfa-2-macro-globulinas.
- Inmunoglobulinas elevadas, previamente IgM, que tiende a bajar hacia el final de primer mes y elevación tardía de IgG, que persiste con títulos elevados por más tiempo. IgA con alteraciones significativas.
- Complemento sérico mostrando bajas de C3 y C1q, sugiriendo consumo de la vía alterna.
- CPK (fracción MB) puede estar elevada.
- El potasio sérico normal o por debajo de lo normal, aún estando vigente la insuficiencia renal aguda.

4.0 Tratamiento y profilaxis.

El tratamiento de elección según la OMS es la penicilina en dosis de 6.000.000 U/día por 7 días, o doxiciclina, aplicando dosis de 100 mg/cada 12 horas, durante una semana. Estos esquemas acortan la duración de la fiebre y el compromiso renal. De acuerdo con la patología subyacente y la gravedad del

caso, deberán aplicarse las medidas terapéuticas y de apoyo requeridas. La leptospirosis severa se maneja en UCI mediante vigilancia hemodinámica invasiva y de la oxigenación tisular, con objetivos definidos en términos de perfusión tisular, fluido terapia, uso o no de vasopresores, reemplazo iónico, soporte ventilatorio y terapia sustitutiva renal. Para individuos expuestos a actividades de alto riesgo o los que visitan áreas endémicas por corto tiempo, una dosis semanal de doxiciclina de 200mg ha resultado eficaz. ^[3]

5.0. Pronóstico.

El pronóstico es en general favorable y la tasa de mortalidad oscila del 5 a 20%. La mayoría de pacientes que presenta casos leves se recupera sin secuelas, aunque se han descrito casos aislados de fallecimientos, generalmente debidos a hemorragias pulmonares. En los cuadros más graves, el pronóstico es peor; la mortalidad varía substancialmente de unas regiones a otras y de unos brotes a otros, pero generalmente es inferior al 10%. En los pacientes que sobreviven la recuperación suele ser total, y la única secuela frecuente es la uveítis. En los ancianos, el pronóstico es algo peor que en el resto de la población. En las mujeres embarazadas suele provocar el aborto. ^[3,8]

6.0 Conclusiones

La leptospirosis, enfermedad endémica en varias regiones del mundo y especialmente en algunas regiones de Colombia, suele presentarse como cuadros febriles leves que se pueden confundir con síndromes gripales o influenza, pero también puede presentarse como cuadros graves que ponen en riesgo la vida del hombre. Es un diagnóstico que los funcionarios de salud siempre deben tener presente y apoyarse definitivamente en ayudas diagnósticas de laboratorio, tanto específicas para el agente etiológico, como complementarias para evaluar los reactantes de fase aguda, la función hematológica, renal y hepática, para orientar una conducta terapéutica adecuada en forma oportuna que garantice la evolución satisfactoria del paciente y evite la progresión hacia formas severas de la enfermedad.

7.0 Referencias Bibliográficas

1. Dennis L. Kasper et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. Ed. 16. McGraw-Hill Interamericana, 2005.
2. Caino H, Scaglia J, Curcio F, Siquiroff G. Rev de la Facultad de Ciencias médicas. 2006 octubre; 1(3):30-36
3. Aroca G, Accini JL, Perez R , Rodelo E, Dau H. Leptospirosis Ictérica: Síndrome de Weil's. Salud Uninorte [consultado en Internet] 2010. Barranquilla (Col), 19:31-40. Disponible en: http://ciruelo.uninorte.edu.co/pdf/salud_uninorte/19/4_Lectospirosis_ictERICA.pdf
4. Zimmerman MA, Craig HS, Clay C. Diagnostic Implications of C- reactive protein. Archives of Surgery; Feb 2003; 138, 2; Health y Medical Complete, pg 220.
5. William C, A. The hematologic System as a Marker of Organ Dysfunction in Sepsis. Mayo Clinic Proceedings; Jul 2003; 78, 7; CINAHL Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature, pg. 869.
6. Thorand B, Lowel H. C reactive protein as a Predictor for Incident Diabetes Mellitus Among Middle-aged Men. Archives of Internal Medicine; jan 13, 2003; 1631.
7. Gutierrez A, Barrios B, Diaz S. Manual de Diagnóstico y Terapéutica Médica. 4ª Edición, 1998, Madrid.
8. Merino RJ. Utilidad diagnóstica de la velocidad de sedimentación globular. Medicina Integral 2002; 39 (7): 325-9
9. World Health Organization, International Leptospirosis Society. Human leptospirosis: guidance for diagnosis, surveillance and control 2003. [fecha de acceso Mayo 8 de 2011]; URL disponible en: <http://www.med.monash.edu.au/microbiology/staff/adler/ilspage.html>

10. Céspedes M, Ormaeche M, Condori P, Balda L, Glenny M. Prevalencia de leptospirosis y factores de riesgo en personas con antecedentes de fiebre, en la provincia, Madre de Dios, Perú. *Rev Peruana Med Exp Salud Pública* 2003 20(4):180-5.
11. Martínez MD. ¿Qué sabe sobre la leptospirosis? Vigilancia epidemiológica. Secretaría de Salud. México. <<http://www.dgepi.salud.gob.mx>> [consulta: 16 octubre 2007].
12. Wuthiekanun V. Clinical diagnosis and geographic distribution of leptospirosis Thailand. *Emerging Infectious Diseases* 2007; 13(1):124-6 <www.cdc.gov/eid> [consulta: 6 octubre 2007].
13. Cañete VR, Martínez SR, Suárez DO, López PO. Comportamiento clínico-epidemiológico de la leptospirosis humana en el municipio Los Palacios, provincia Pinar del Río *Rev Cubana Med Trop* 2002; 54(1):15-20.
14. Human leptospirosis: guidance for diagnosis, surveillance and control. World Health Organization 2003.
15. Silva H, Tavares-Neto J, Bina J, Meyer R. Leptospiral infection and subclinical presentation among children in Salvador Bahía. *Rev Soc Bras Med Trop* 2003; 36(2): 227-33.
16. Brown K, Prescott J. Leptospirosis in the family dog: a public health perspective. *Canadian Medical Association Journal* 2008; 178(4): 399- 401.
17. Vanasco NB, Fusco S, Zanuttini JC, Dalla Fontana L, Manattini S, Pérez J, Cerrano D, Sequeira MD. Brote de leptospirosis humana luego de una inundación. Reconquista (Santa Fe) 1998. *Rev Arg Microbiol* 2002; 34 (3): 124-31.
18. Severe pulmonary haemorrhage accompanying hepatorenal failure in fulminant leptospirosis. *Journal compilation. Int J Clin Pract* 2007; 61(1): 162-67.

19. Vado SIA, Cárdenas MMF, Laviada H, Vargas PF, Jiménez B, Zavala VJE. Estudio de casos clínicos e incidencia de leptospirosis humana en el estado de Yucatán, México, durante el período 1998 a 2000. *Biomed* 2002; 13(3): 157-64.
20. Suputtamongkol Y, Niwattayakul K, Suttinont Ch, Losuwanaluk K, Limpaboon R, Chieraku W, et al. An open, randomized, controlled trial of penicillin, doxycycline and cefotaxime for patients with severe leptospirosis. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 39: 1417-24.
21. Morales N, Rivero F, Pila Pérez R, Pila Pelaez R, Conde P. Vasculitis por leptospirosis. Presentación de un caso. *Anales de Cirugía Cardíaca y Vascular* 2005; 11(3): 158-60.
22. Wagenaar JFP, Goris MGA, Sakundarno MS, Gasem MH, Mairuhu AT, de Kruif MD, et al. What role do coagulation disorders play in the pathogenesis of leptospirosis? *Tropical Medicine and International Health* 2007; 12(1):111-22.
23. Weil A. Über eine Eigentümliche, mit Miltztumor, Ikterus und Nephritisemhergehende, akute, infektiöskrankheit. *Dtsch Arch Klin Med* 1986; 39: 209-32.
24. Inada R, Ido Y. Etiology, mode of infection, and specific therapy of Weil's disease (spirochaetosis icterohaemorrhagica). *Exp Med* 1916; 23: 377-402.
25. Sebek Z, Sixl W, Valova M, et al. Serological investigations for leptospirosis in humans in Colombia. *Geogr Med* 1989; 3S: 51-60.
26. Sebek Z, Sixl W, Valova M, et al. Results of leptospirosis examinations of humansera from El Salvador. *Geogr Med* 1989; 3S: 61-72.
27. Souza D. Leptospiröse humana: infecção em habitantes do Vale do Rio Aricanduva, Municipio de São Paulo, 1985. Parte II. Aspectos serológicos. *Rev EsEnfermagen USP* 1988; 22: 159-68.
28. Suárez-Hernández M, Bustelo-Aguila J, Gorgoy-González V, et al. Estudio epidemiológico de un brote de leptospirosis en bañistas en el poblado

de Jicotea de la provincia Ciego de Avila. Rev Cubana Hig Epidemiol 1989; 27: 272-84.

29. Suárez M, Bustelo J. Leptospirosis en humanos. Prevalencia serológica en 2 grupos diferentes en la provincia de Formosa, Argentina. Rev Argent Microbiol 1986; 18: 75-8.

30. Zavala J, Pinzón J, Flórez M, et al. La leptospirosis en Yucatán: estudio serológico en humanos y animales. Salud Pública Mex 1984; 26: 254-59.

31. Bauer J, Ken J. Leptospirosis. Bol Ofic San Panam 1933; 12: 696-98.

32. García-Carullo C. Leptospirosis. Vet Zoo 1966; 7: 45-8.

33. Bravo C, Restrepo M, Robledo C, et al. Leptospirosis. Antioquia Med 1968; 6: 475-79.

34. Gillespie RW, Ryno J. Epidemiology of leptospirosis. Am J Public Health 1963; 53:950-55.

35. Kaufmann AF. Epidemiologic trends of leptospirosis in the United States, 1965-1974. In The biology of parasitic spirochetes. New York; Academic Press, 1976. Pp.177-89, 209-33.

36. Noguchi H. The survival of *Leptospira* (spirochaeta) *icterohaemorrhagiae* in nature: observations concerning microchemical reactions and intermediary hosts. J Exp Med 1918; 37: 609-25.

37. Okazaki W, Ringen LM. Some effects of various environmental conditions on the survival of *Leptospira pomona*. Am J Vet Res 1975; 18: 219-33.

38. Coghlan JD, Bain AD. Leptospirosis in human pregnancy followed by death of the foetus. Br Med J 1969; 1: 228-30.

39. Faine S, Adler B, Christopher W, Vaklentine R. Fatal congenital human leptospirosis. Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg 1984; 2: 257-548.

40. Bolin CA. Human to human transmission of *Leptospira interrogans* by milk. *J Infect Dis* 1989; 158: 246-47.
41. Stallman ND. International Committee on Systematic Bacteriology. Subcommittee on the taxonomy of *Leptospira*. Minutes of the Meeting, 5 and 6 September 1986, Manchester. *Int J Syst Bacteriol* 1986; 37: 472-73.
42. Faine S. Reticuloendothelial phagocytosis of virulent leptospires. *Am J Vet* 1964;25: 830-35.
43. Arean VM. The pathologic anatomy and pathogenesis of fatal human leptospirosis (Weil's disease). *Am J Pathol* 1962; 40: 393.
44. Edwards GA, Domm BM. Human leptospirosis. *Medicine (Baltimore)* 1960; 39: 117
45. Arean VM, Sarasin G, Green JH. The pathogenesis of leptospirosis: toxin production by *Leptospira icterohemorrhagiae*. *Am J Vet Res* 1964; 25: 836-43.
46. Diesch SL, McCulloch WF, Braun JL, Ellinghouse HC. Leptospire isolated from frog kidneys. *Nature* 1966; 209: 939-40.
47. Feigin RD, Lobes LA, Anderson D, et al. Human leptospirosis from immunized dogs. *Ann Intern Med* 1973; 79: 777-81.